

WIPO	PCT
------	-----

10/525182

Čotnikova 6, 1001 Ljubljana, p.p. 206, telefon: 01/478 3100, faks: 01/478 3111

ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje:

Lek farmacevtska družba, d.d.

Sektor intelektualna lastnina

Verovškova 57, SI – 1526 Ljubljana, Slovenija

tel.: 580 20 05

faks: 568 21 23

šifra: pš/33140/SI/PSK

Potrdilo o prejemu prijave (izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 5. 11. 2003

Številka prijave: P-200300270

Žig urada in podpis:

2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba, d.d.

Verovškova 57

SI - 1526 Ljubljana

Slovenija

3. Zastopnik:

Registrska številka:

4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Ljubo Antončič, Podmiljščakova 43 SI-1000 Ljubljana

5. Naziv izuma:

Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:

- ☐ prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
- ☐ predhodna objava patenta po preteku ____ mesecev
- ☐ prijava je izločena iz prijave številka:

8. Izjava:

- ☐ izjava o skupnem predstavniku:

9. Priloge:

- ☒ opis izuma, ki ima 10 strani
- ☒ patentni zahtevki (zahtevki), ki ima(jo) 2 strani; število zahtevkov: 11
- ☒ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: 4
- ☒ povzetek
- ☐ potrdilo o plačilu prijavnice pristojbine
- ☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče opisati
- ☐ pooblastilo zastopniku
- ☐ generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: _____
- ☐ potrdilo o razstavnici prednostni pravici
- ☐ podatki o drugih prijaviteljih
- ☒ podatki o drugih izumiteljih
- ☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu
- ☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki
- ☐ _____

REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO	
Prejeto dne: 05-11-2003	Osebnost oddaja: <input type="checkbox"/>
Prijetelj:	Oddano priporočeno dne:
Šifra: <u>119987</u>	Poštna številka: <u>119987</u>
A. Kosak	

Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)

*Urad RS za intelektualno lastnino
Kotnikova 6, 1000 Ljubljana*

*Verovškova 57
1526 Ljubljana*

*Telefon: 01/580 21 11
Telefaks: 01/568 35 17*

*Sektor intelektualna
lastnina*

*Telefon: 01/534 89 63
01/580 20 05
Telefaks: 01/568 21 23*

4-11-2003
Ljubljana

Naš znak: pš/ 33140/SI/P3K Vaš znak:

Priloga k zahtevi za podelitev patenta

Podatki o drugih izumiteljih patenta:
Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Peter Svete, Gradišnikova 14, SI 1353 Borovnica

Anton Čopar, Staretov trg 1 SI-1275 Šmartno pri Litiji

Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Področje tehnike, v katero spada izum

(IPC⁷ C 07 D 403/10, A 61 K 9/19)

Pričujoči izum spada v področje kemije heterocikličnih spojin in farmacevtske industrije ter se nanaša na novo kristalno obliko farmacevtsko uporabne kristalinične kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola in nov način njene priprave.

Tehnični problem

2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol je farmacevtska učinkovina, ki deluje na zadnjo stopnjo kaskadnega sistema renin-angiotenzin in sicer tako, da se veže na receptor za angiotenzin II. Izkoriščajoč ta biokemijski učinek se v splošnem uporablja kot učinkovito antihipertenzivno sredstvo v obliki kalijeve soli. V farmacevtskih pripravkih je pogosto kombiniran z diuretiki.

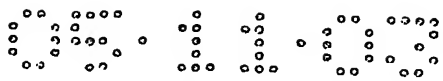
Obstaja potreba po farmacevtskih učinkovinah visoke čistoče v takšni obliki, da se jih enostavno vgradi v farmacevtsko formulacijo, ki zagotovi visoko biološko razpoložljivost. Za vgradnjo v farmacevtsko obliko morajo imeti učinkovine določene želene fizikalno-kemijske lastnosti, poleg visoke čistosti zahtevamo primerno stabilnost, nehigroskopsko, ustrezno topnost in kompatibilnost z pomožnimi snovmi. Našteto lahko dosežemo z izbito prave kemijske oblike učinkovine, na primer izbiro prave soli ali amfotera, izbiro pravega izomera na primer samo enega optičnega izomera, izbiro pravega polimorfa ali celo z izbiro delcev prave oblike ali velikostnega razpona, ki je najbolj primeren za vgradnjo v farmacevtsko obliko.

Stanje tehnike

Substituirani imidazoli z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem regulacije krvnega pritiska so bili razkriti v patentih EP 253310 in US 5138069.

Znano je, da obstaja 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol oziroma njegova kalijeva sol v večih polimorfnih oblikah [K. Raghavan et al., Pharm. Res., 1993, 103 900-904; L. S. Wu et al., Pharm. Res., 1993, 10, 1793-1795]. Avtorji patenta US 5608075 navajajo, da polimorfna oblika I, ki je karakterizirana z DSC endotermo pri 229.5 °C pri segrevanju prehaja v polimorfno obliko II, ki je karakterizirana z endotermnim maksimumom taljenja pri 273.2°. Oblika I je stabilna na sobni temperaturi, medtem ko je oblika II stabilna pri višjih temperaturah. Zaradi tega se oblika II pri normalnih pogojih rokovanja postopoma pretvarja v termodinamsko stabilnejšo obliko I.

SI 200300145 podaja kalijevo sol substituiranega imidazola v polimorfni obliki z vezano vodo, (pri čemer je bilo vode od 7 do 12 masnih odstotkov), poimenovani oblika III. V patentu je navedeno, da je bila oblika III izolirana v obliki s tremi vezanimi molekulami vode na molekulo učinkovine, pri segrevanju pa je nastala tudi polimorfna oblika z dvema vezanima molekulama vode na molekulo učinkovine. Fizikalne analize te oblike so pokazale da gre za polimorfno obliko v obliki dihidrata torej z dvema kristalno vezanima molekulama vode na molekulo učinkovine. Podobno snov so uspeli pripraviti avtorji patentne prijave WO 03048135, ki so pripravili polimorfno obliko z vezano med 12 % in 16 % vode (masni odstotki). Navedena patentna prijava podaja tudi nadaljnji dve polimorfni obliki kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola karakterizirani z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovem difraktogramu za obliko, ki so jo poimenovali Form IV okoli 2 θ: 4.3, 15.6 in 23.4° ter nadaljnjo polimorfno obliko, ki so jo poimenovali Form V, karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovem difraktogramu okoli 2 θ: 6.4, 12.2, 20.7, 21.5 in 22.5°.



Ravno tako je iz patenta SI 200300025 znano, da se da pripraviti alkalijske ali zemljoalkalijske soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola v obliki finega amornega prahu z liofilizacijo vodne raztopine alkalijske ali zemljoalkalijske soli imenovanega substituiranega imidazola ali enake glede na SI 200200145 z odparevanjem.

Znano je da zgolj določena oblika polimorfa ne zagotavlja nujno primernih fizikalno-kemijskih lastnosti. V US 5859258 so kristalizirali kalijevo sol 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola polimorfne oblike I iz zmesi *i*-propanola in 2.4 – 2.6% vode. Ugotovili so, da lahko nekontrolirana kristalizacija privede do tvorbe velikih trodimenzionalnih skupkov, ki so neprimerni za vgradnjo v farmacevtsko obliko, v smislu izuma pa navajajo zelo strogo kontroliran proces, v katerem je treba izpolniti kar 14 različnih pogojev, da zagotovijo primerno obliko delcev za farmacevtsko uporabo.

Iz stanja tehnike je razvidno, da je bistven element priprave kristalnih oblik imenovane učinkovine z vezano vodo prisotnost vode v kombinaciji z ustreznim topilom v primernem razmerju ali prisotnost vode v obliki atmosferske vlage. Kristalna oblika z okoli 7 do okoli 12 % vode je bila izolirana iz kombinacije topil in vode ali z izpostavitvijo amorfne substance atmosferski vlagi, kristalna oblika z od 12 do 16 % vode pa je bila pripravljena zgolj z izpostavitvijo amornega učinkovine ali njene polimorfne oblike I z relativno dolgo izpostavitvijo kontrolirani zračni vlagi nad 80% relativen vlažnosti.

Za razliko od US 5859258, kjer so kristalizirali kalijevo sol 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola oblike I iz kombinacije alkohola in vode se da glede na WO 03048135 pripraviti polimorfno obliko Form IV z raztapljanjem kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola v topilu z vreliščem pod 135 °C ter dodatkom diklorometana, pri čemer se tvori suspenzija, ter polimorfno obliko Form V z raztapljanjem imenovane soli v topilu z vreliščem pod 135 °C ter dodatkom heksana. Za oba postopka kot najprimernejše topilo patentna prijava navaja C₁ do C₆ alkohole, ter v primerih navaja zgolj etanol.

Opis slik

Slika 1: rentgenski praškovni difraktogram polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola

Slika 2: Porazdelitev velikosti delcev šarže LST-K-1434/1 poskusa 3

Slika 3: Porazdelitev velikosti delcev šarže LST-K-1434/3 poskusa 3

Slika 4: rentgenski praškovni difraktogram šarže L-3391/A

Opis rešitve tehničnega problema z izvedbenimi primeri

Predmet našega izuma je popolnoma nova kristalna oblika kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola

Postopek opisan v WO 03048135 uči tvorbo Forma V z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.4, 12.2, 20.7, 21.5 in 22.5°. iz topilnega sistema vsebujočega enega od C₁ C₆ alkoholov in heksan.

Iz topilnega sistema metanol - heksan se da pripraviti polimorfno obliko z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2°. če kalijevo sol 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola polimorfne oblike I raztopimo v metanolu in dobljeno raztopino skoncentriramo, jo med mešanjem zlijemo v heksan ter dobljeno oborino filtriramo in sušimo.

Če kalijevo sol 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola raztopino v metanolu, tako da dobimo bistro raztopino, to raztopino uparimo do smolnatega preostanka, ki pa je še vedno bister in mu dodamo med mešanjem pri sobni temperaturi heksan, v nekajkratnem volumskem prebitku glede na metanol ter nadalje mešamo pri sobni temperaturi, dobimo po izolaciji novo polimorfno obliko karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v

rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 °.

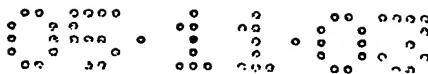
Enako obliko dobimo če bistro metanolno raztopino kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola med mešanjem pri sobni temperaturi dodamo v nekaj desetkratni volumski prebitek heksana, jo cepimo z nekaj kristalčki polimorfa Y ter izoliramo.

Novo polimorfno obliko kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 ° smo poimenovali polimorfna oblika Y. Glede na način izolacije so predmet izuma tudi njeni solvati,

Polimorfno obliko Y lahko pretvorimo v polimorfno obliko z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2° tako, da polimorfno obliko Y sušimo v vakuumu ali pri normalnem tlaku pri sobni ali pri povišani temperaturi.

Predmet predloženega izuma so tudi farmacevtski pripravki, ki vsebujejo polimorfno obliko Y kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola ali njene solvate. Primerna dnevna doza vsebuje 1 do 500 mg polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola ter lahko vsebuje druge primerne učinkovine na primer diuretik.

Farmacevtski pripravek je lahko v obliki primerni za peroralno oziroma parenteralno uporabo in je indiciran na primer za zdravljenje hipertenzije, farmacevtski pripravek, ki je predmet tega izuma je lahko tako na primer v obliki tablet, kapsul, pelet, granul in supozitorijev. Trdne farmacevtske oblike so lahko obložene, na primer z namenom povečanja peletibilnosti ali uravnavanja razpadnosti oziroma absorpcije.



V skladu s predmetom našega izuma se da pripraviti filmsko obložene tablete po postopku direktne suhe zmesi ali po postopku mokre granulacije ali s katerikoli primernim postopkom znanim v farmaciji.

Eksperimentalni del

Rentgenska praškovna analiza (XRD)

Uporabili smo aparaturo Philips PW1710 z refleksijsko tehniko pri pogojih: $\text{CuK}\alpha$ radiacija, območje od 2° do $37^\circ 2\theta$, korak $0.04^\circ 2\theta$, integracijski čas 1 sekunda).

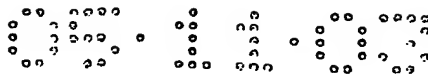
Tipičen difraktogram polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola je prikazan na priloženi Sliki 1.

Meritev velikosti delcev

velikost delcev vzorcev smo merili na instrumentu Malvern Mastersizer S. Vzorec in 100 mg DSSS (Dioktilsulfosukcinat sodium salt) smo dodali v heksan ter mešali suspenzijo z 2.500 obrati na minuto. Stabilizirano suspenzijo smo vodili v merilno celico instrumenta in s sipanjem monokromatske svetlobe na delcih določili porazdelitev velikosti delcev. Za račun je bila uporabljena Miejevo teorijo sipanja, ki je univerzalna in kot taka ne postavlja omejitev za merjeno velikost delcev.

Meritev nasipnega/zbitega volumna

V skladu s tehniko po PhEur4, 2.9.15 APPARENT VOLUME in USP 26, <616> BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY smo v suh merilni valj previdno, brez stiskanja pretresli 30 g substance (m_0) in odčitali volumen V_0 na skali merilnega valja. Nasipni volumen predstavlja kvocient med V_0 in m_0 (podan v mL/g), nasipna gostota pa kvocient med m_0 in V_0 (podana v g/mL). Ko smo odčitali nasipni volumen, smo merilni valj z vzorcem vpeli na napravo za določitev zbitega volumna. Vzorec smo zbijali do konstantnega volumna (1250 udarcev) in odčitali



končni volumen (V_1). Zbiti volumen predstavlja kvocient med V_1 in m_0 (podan v mL/g), nasipna gostota pa kvocient med m_0 in V_1 (podana v g/mL).

Poskus 1

(priprava polimorfne oblike Y)

10 g kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola raztopimo v 200 ml metanola. Bistro raztopino uparimo do gostega, vendar še bistrega preostanka, tik preden prične kristalizirati (do mase cca 13 g), kateremu dodamo med mešanjem pri sobni temperaturi 1000 ml *n*-heksana. Mešamo pri sobni temperaturi še 2 uri in filtriramo. Dobitek 9,7 g

Poskus 2

(drug način priprave polimorfne oblike Y)

10 g kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola raztopimo v 12,5 ml metanola. Bistro raztopino dodamo med mešanjem v 500 ml *n*-heksana, katerega predhodno cepimo z nekaj kristali kalijeve soli polimorfne oblike Y. Previdno mešamo pri sobni temperaturi in filtriramo. Dobitek 7,9 g. Podobno opisanima poskusoma pripravimo še saržo z oznako L-3391/A.

Poskus 3

20 g čistega 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola suspendiramo v 200 ml vode. Pri sobni temperaturi naravnamo pH na 9,3 z 10% vodno raztopino kalijevega hidroksida. Reakcijska zmes se zbistri. Raztopino filtriramo in liofiliziramo. Dobimo bel, popolnoma amorfen produkt v količini 19,74 g. Poskus ponovimo pri različnih količinah vode tako da liofiliziramo še 20% in 30% raztopino ter dobimo sarže z oznakami LST-K-1434/1 (10% raztopina), LST-K-1434/2 (20% raztopina) in LST-K-1434/3 (30% raztopina).

Poskus 4

(priprava polimorfne oblike X)

1 g kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola oblike I raztopimo v 20 ml metanola. Dobljeno raztopino skoncentriramo do goste, steklaste mase in jo med mešanjem pri sobni temperaturi zlijemo v 100 ml n-heksana. Dobljeno oborino mešamo pri sobni temperaturi 1 uro ter filtriramo in posušimo. Dobitek 0.92 g. Šaržo označimo z oznako LST-K-3279. Analogno pripravimo še šaržo uz oznako LST-K-1481, ki jo dodatno zmeljemo na mlinu Alpine MFC pri 5000 obratih na minuto pri situ 0,5 mm in mleti šarži damo oznako LST-K-1496/1.

Poskus 5

(določevanje velikosti delcev in specifične površine)

Velikost delcev je bila merjena z metodo sipanja laserske svetlobe - Malvern. Iz rezultatov je razvidno, da so najmanjši delci v vzorcu LST-K-1434/1, največji pa v LST-K-1434/3. Specifična površina je obratno sorazmerna z velikostjo delcev: največja pri vzorcu šarže. LST-K-1434/1 in najmanjša pri vzorcu šarže LST-K-1434/3. Za vzorce LST-K-1481 in LST-K-1496/2 pa poleg velikosti delcev določimo še topnostne parametre.

		LST-K-1434/1	LST-K-1434/2	LST-K-1434/3
VELIKOST DELCEV	d 0,1 (µm)	5,2	5,6	10
	d 0,5 (µm)	36	63	144
	d 0,9 (µm)	152	322	484
	D[4,3]	61	120	202
	Ocena specifične površine (m ² /g)	1,1	1,1	1,0
SPECIFIČNA POVRŠINA	BET izoterma izračunana zunanja površina (upošteva pore) (m ² /g)	1,27	0,77	0,48

		LST-K-1481	LST-K-1496/1	Oblika I	Mlet vzorec Oblike I
VELIKOST DELCEV	d 0,1 (µm)	8,3	1,1	20	3,3
	d 0,5 (µm)	96	25	86	34
	d 0,9 (µm)	215	58	218	86
	D[4,3]	107	28	105	41
TOPNOST (mg/ml)	v vodi	633		630	
	v 0,1 M HCl	1,74		1,52	
	v glicerolu	2,83			
HITROST RAZTAPLJANJA (min)	75 mg v 50 ml 0,1 M HCl	14	13	16	8

(določevanje nasipne in zbite gostote in pretočnih lastnosti)

Tabela 3 podaja nasipne in zbite volumne/gostote vzorcev pripravljenih v poskusu 3. Za farmacevtsko uporabo je najprimernejša sarža LST-K-1434/3, ki ima tudi največje delce.

Tabela 3: Nasipna in zbita gostota (volumni)

	LST-K-1434/1	LST-K-1434/2	LST-K-1434/3
nasipna gostota (g/mL)	0,21	0,32	0,43
zbita gostota (g/mL)	0,27	0,41	0,52
nasipni volumen (mL/g)	4,69	3,16	2,32
zbiti volumen (mL/g)	3,70	2,45	1,91
Carr index	21,0	22,6	17,8
Hausner index	1,27	1,29	1,22

Poskus 7

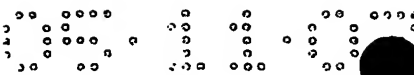
(stabilnost vzorca iz poskusa 4)

Vzorec z oznako LST-K-3279 ni spremenil svoje polimorfne oblike po shranjevanju 45 dni v zaprti prahovki pri sobnih temperaturi. Vzorec smo izpostavili za 24 h temperaturi 60 in 80 °C in podtlaku ~ 10 mBar. Kristalna struktura se na nobenem pogoju ni spremenila. Ob izpostavitvi tem pogojem je vzorec izgubil 0,79 % (60 °C) in 0,90 % (80 °C) mase.

Poskus 8

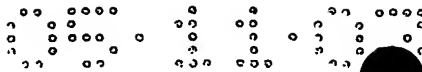
(temperaturna stabilnost vzorca polimorfne oblike Y)

10 g polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola sušimo. Dobimo polimorfno obliko X. Dobitek 9.1g



Patentni zahtevki

1. Polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola označena s tem, da obstaja v kristalni obliki in ima njen rentgenski praškovni difraktogram uklone pri 2θ okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 °.
2. Polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola po zahtevku 1, označena s tem, da ima rentgenski praškovni difraktogram v bistvu, kot je prikazan na Sliki 1.
3. Polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola po zahtevku 1, označena s tem, da obstaja v kristalni obliki v obliki solvata.
4. Polimorfna oblika kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola izbrana izmed polimorfne oblike z ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 ° ali pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2°, označena s tem da vsebuje več kot 50% delcev, ki imajo premer med okoli 5 μm in okoli 500 μm .
5. Polimorfna oblika v skladu z zahtevkom 4, označena s tem da vsebuje vsaj 50 % delcev, ki imajo premer pod okoli 100 μm .
6. Postopek priprave polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola in njenih solvatov označen z izolacijo iz zmesi metanola in heksana, pri čemer je heksan v volumskem prebitku glede na metanol.
7. Postopek v skladu z zahtevkom 6 označen s tem, da vsebuje naslednje korake:
 - a) da se pripravi bistra metanolna raztopina kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola,
 - b) da se dobljena raztopina opcionalno skoncentrira,
 - c) da se dobljena opcionalno koncentrirana raztopina zmeša z volumskim prebitkom heksana glede na metanol,



- d) da se izolira polimorfna oblika Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola.
8. Postopek pretvorbe polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola v skladu s katerikoli od zahtevkov 1 do 3 v polimorfno obliko z ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2°, označen s tem da polimorfno obliko Y sušimo v vakuumu ali pri normalnem tlaku pri sobni ali pri povišani temperaturi.
9. Farmacevtski pripravek, ki vsebuje kot aktivno učinkovino polimorfno obliko Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola ali njene solvate.
10. Uporaba polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola za pripravo zdravila.
11. Uporaba polimorfne oblike Y kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola po zahtevku 9 za pripravo zdravila za zdravljenje hipertenzije.

Lek farmacevtska družba d.d.

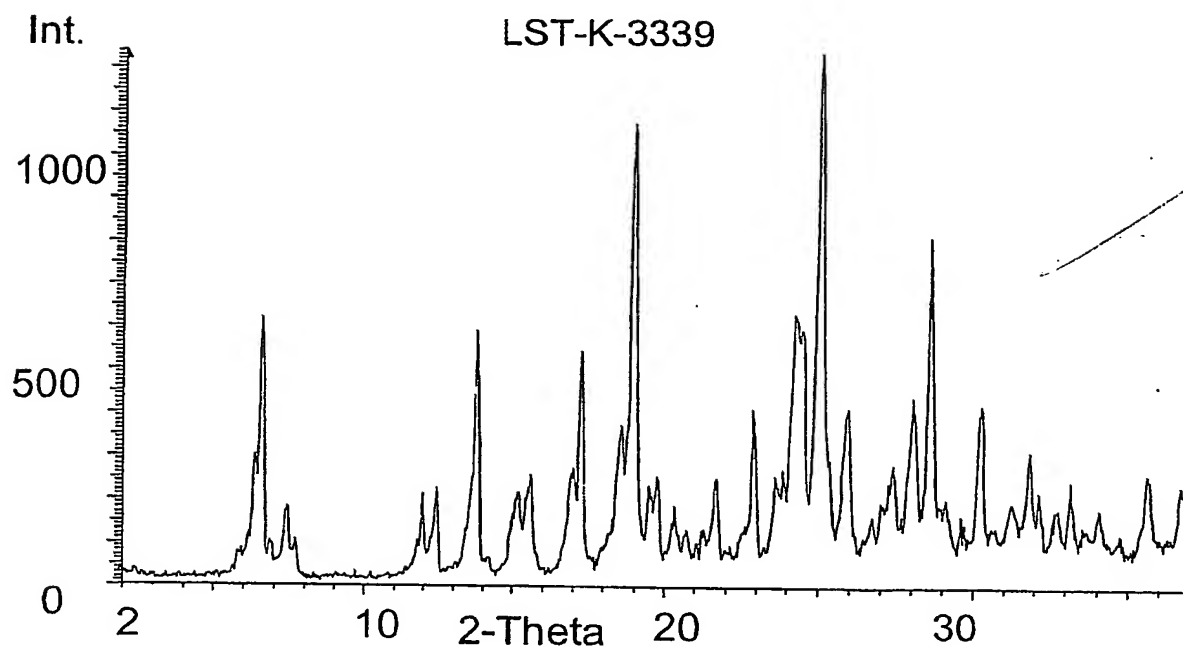
Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Izvleček

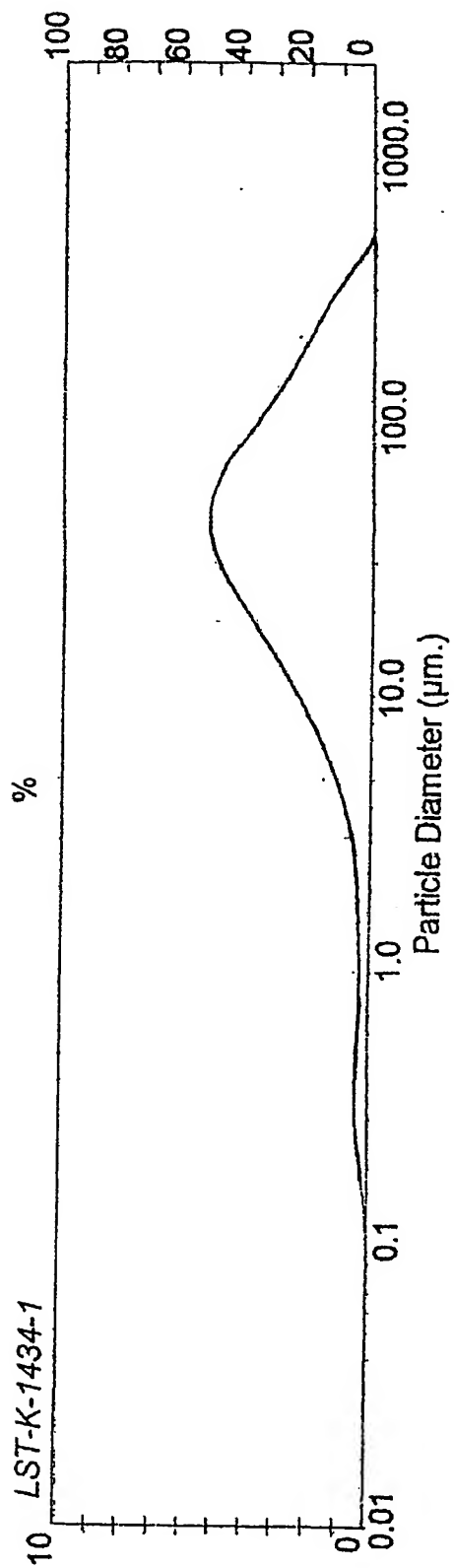
Nova kristalna oblika farmacevtsko uporabne kristalinične soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola označena z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri 2θ okoli 6.7, 13.8, 17.4, 19.2, 24.5, 24.8, 25.2 in 28.9 ° je bila pripravljena iz znanih polimorfnih oblik iz kombinacije topil, ki vsebujejo metanol.

05.11.03

1/4



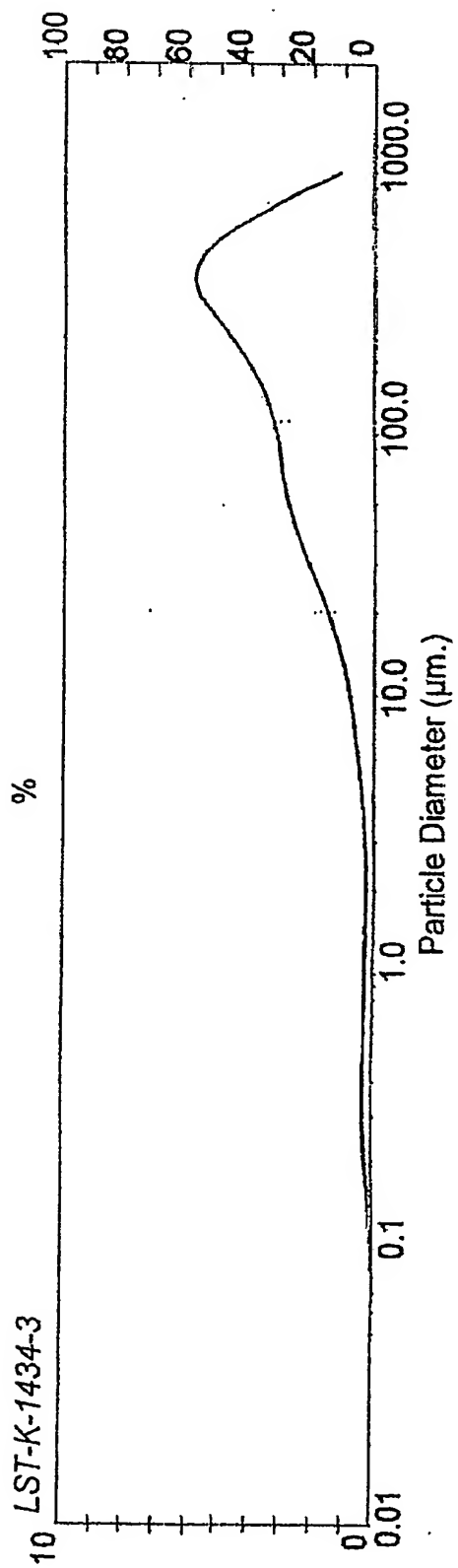
Slika 1



Slika 2

030303

3/4



Slika 3

Slika 4

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES.
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.